Numéro 9 revue mensuelle et thématique, pratique et mise à jour régulièrement centrée sur le médicament.

OCTOBRE 2013

LA REVUE DU Médicament

PROFESSIONNEL

Ménopause

03 AVIS DE SPÉCIALISTE

Dr Alain Tamborini

Ménopause et THM

23 AVIS DE MG

Dr Gérard Ponson

Prise en charge de la femme ménopausée

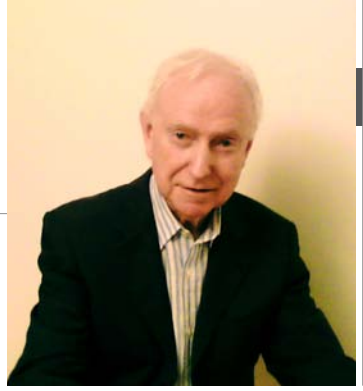
25 ANALYSE ECONOMIQUE

Dr Guy Recorbet

Le coût du traitement de la ménopause

31 SONDAGES MÉDECINS PHARMACIENS

Dr Alain Sebaoun



Dr Guy Thuilier

EDITORIAL

Cher lecteur,

Dans les années 30, aux Etats-Unis, des œstrogènes étaient prescrits, non seulement pour agir contre les troubles climatériques,

mais aussi chez les femmes qui souhaitaient «rester jeunes».

Dans les années 70, en France, les THM connaissent un essor important au point qu'en 2002 plus de 2 millions de femmes prenaient ce traitement.

Suite à une étude américaine en 2002, anglaise en 2003 et aux recommandations de l'AFSSAPS fin 2003, le nombre de femmes sous THM a considérablement diminué (approximativement 600.000 à ce jour).

A qui prescrire un THM ? Pour quelles raisons ? Quelles hormones ? Sous quelles formes ? Faut-il arrêter ? Quand et pourquoi ?

Notre expert, le Dr Alain TAMBORINI, apporte des réponses claires et complètes à ces interrogations.

Bonne lecture.

Directeur de la publication :
Alain Sebaoun

Rédacteur en chef :
Guy Thuilier

Comité des médecins généralistes
José Clavéro
Gérard Lyon
Gérard Ponson
Guy Recorbet
Guy Thuilier

Comité des spécialistes
Alain Sebaoun
Jacques Tricoire

Experts indépendants
Pr Jacques Blacher
Dr Rabéa Cotteret
Dr Gilles Fénelon
Dr Jean-Marc Gurruchaga
Dr Bernard Huynh
Dr Laurent Molines
Dr François Philippe
Dr Jacques Pouymayou
Dr Jérôme Roncalli
Pr Michel E. Safar
Dr Alain Tamborini
Dr Alexandra Yannoutsos

Télécharger les déclarations de conflits d'intérêts

N'hésitez pas à aller sur notre site www.revue-medicament.com pour y charger l'application android ou pour y trouver comment s'équiper en tablettes android médicales (incluant le vidal 2012 et bien d'autres applications médicales) et surtout pour vous abonner car sans ce soutien cette revue indépendante ne pourra exister.

LA REVUE DU Médicament

MÉNOPAUSE ET THM

Dr Alain Tamborini
Gynécologue

Ces vingt dernières années ont été marquées par d'importantes fluctuations dans l'appréhension du traitement hormonal de la ménopause (THM). Juillet 2002 a été une date majeure avec la publication des premiers résultats de l'étude américaine, Women's Health Initiative (WHI) qui ont remis en question le rapport bénéfices-risques favorable, en particulier cardiovasculaire, du THM, du moins celui employé aux Etats-Unis.

La brutalité avec laquelle ces résultats ont été présentés dans les médias et immédiatement extrapolés, sans pondération, à toutes les formes de THM et à toutes les utilisatrices a créé une sorte de panique parmi les femmes et même chez certains prescripteurs.

L'année suivante en août 2003, l'étude britannique, Million Women Study (MWS), a retrouvé une augmentation du risque de cancer du sein chez les femmes sous THM, en particulier estroprogestatif.

A la suite de ces publications, l'Emea, agence européenne du médicament de Londres et l'Afssaps, ont émis le 03 décembre 2003 de nouvelles recommandations encadrant et restreignant l'emploi du THM. Ces recommandations sont toujours en vigueur aujourd'hui.

Les restrictions des autorités de santé ont quelque peu désorienté les prescripteurs de THM et alarmé et inquiété leurs patientes, abondamment informées par les médias.

Depuis 10 ans, de très nombreuses études ont été publiées, en particulier concernant les suites de la WHI, des ré-analyses de ses résultats ainsi que des données régulières de l'étude française E3N. Nous sommes maintenant dans le temps de la raison : **avec des précautions d'emploi et une certaine vigilance, le THM conserve une place de choix et irremplaçable dans la prise en charge des troubles de la ménopause.**

LA REVUE DU Médicament

Définitions

Etymologiquement, le terme ménopause vient du Grec mênos, mois et pausis, cessation.

La ménopause se définit par l'arrêt définitif des menstruations résultant de la perte de l'activité folliculaire ovarienne.

La périménopause ou climatère englobe la période précédant la ménopause, quand apparaissent les signes cliniques et biologiques annonçant la ménopause et l'année qui suit les dernières règles.

La postménopause ou ménopause confirmée est la période qui suit la périménopause et se poursuit jusqu'à la fin de l'existence.

Il existe 2 types de ménopauses :

- la ménopause naturelle spontanée ;
- la ménopause artificielle : le plus souvent chirurgicale et plus rarement par irradiations ou chimiothérapie.

Il existe aussi des états ménopausiques transitoires induits par chimiothérapie ou traitements par analogues du LH-RH.

Age de la ménopause

La moyenne d'âge de survenue de la ménopause spontanée est assez concordante dans les différentes enquêtes. Cet âge est de 51 ans pour les femmes occidentales.

En fait, cette moyenne arithmétique recouvre une large fourchette. 80% des femmes sont ménopausées entre 45 et 55 ans.

Avant 40 ans (1 à 2% des femmes), on parle de ménopause précoce et après 55 ans de ménopause tardive.

Le tabagisme est le seul facteur pouvant abaisser significativement l'âge de la ménopause. Dans toutes les tranches d'âge, le pourcentage de femmes ménopausées est plus élevé chez les fumeuses. Dans la Massachusetts Women's Health Study, il existe ainsi une différence de 1,8 année entre l'âge moyen de la ménopause chez les fumeuses et les non fumeuses. Tous les autres facteurs (âge de la puberté, parité, poids, prise de contraceptifs oraux) n'influencent pas l'âge de la ménopause.

L'arrêt des sécrétions ovariennes et des cycles est presque toujours précédé d'une période très troublée, la périménopause, avec ses irrégularités menstruelles et le début des bouffées de chaleur. Les frontières de cette période avec la ménopause sont floues et mouvantes et sa durée varie d'une femme à l'autre : en moyenne 3 à 4 ans.

Si l'âge de la ménopause est remarquablement fixe, l'espérance de vie d'une Française de 50 ans augmente régulièrement et elle va vivre presque aussi longtemps en période de carence estrogénique qu'en période d'activité ovarienne.

Historique des traitements hormonaux de la ménopause

- Les débuts - Les temps anciens

Dès les années 1930, des médecins traitaient déjà les bouffées de chaleur et les autres symptômes de la ménopause avec des estrogènes. Apparus sur le marché américain dès 1942, les estrogènes conjugués équins commencèrent à y être prescrits au long cours dans les années 1950. Les années 1960 virent l'essor de l'hormonothérapie substitutive, parallèlement au développement de la contraception orale, en particulier aux Etats-Unis.

Le premier à avoir prôné auprès du grand public les traitements hormonaux de la ménopause fut Robert Wilson, un gynécologue américain installé à Brooklyn. Wilson disait : «Quand la glande thyroïde fonctionne moins bien, on traite par les hormones thyroïdiennes. Quand les glandes surrénales fonctionnent moins bien, cela entraîne une maladie d'Addison et on traite par les hormones surrénaliennes.

LA REVUE DU Médicament

Fiche de transparence Estraderm

Fiche de transparence Trisequens

Quand le pancréas fonctionne moins bien, cela entraîne un diabète et on traite par l'insuline. Les ovaires sont les seules glandes endocrines dont on ne compense pas la diminution ou la perte d'activité : il faut traiter l'insuffisance ovarienne par les hormones ovariennes». Wilson proposait un traitement hormonal pour toutes les femmes. Il écrivit un livre, Feminine for ever («Féminine pour toujours») publié en 1966, qui défraya la chronique. Les traitements hormonaux qu'il préconisait connurent rapidement un vif succès. Des femmes accoururent de tous les Etats-Unis pour le consulter. Ses premières patientes furent, dit-on, de célèbres stars d'Hollywood, bien décidées, plus que quiconque, à rester éternellement féminines comme le leur promettait Wilson.

- 1970-2002 : une progression régulière

Les THM ont commencé à se développer en France dans les années 70. Le premier THM en gel (OESTROGEL®) date de 1974, le premier THM combiné estroprogestatif (TRISEQUENS®) de 1982 et le premier timbre (ESTRADERM®) de 1987, ces 3 produits étant toujours commercialisés.

Entre 1980 et 2002, le nombre de femmes traitées par THM a régulièrement augmenté et a été multiplié par 6 en 20 ans pour atteindre un maximum en 2001-2002. En 2002, un peu plus de 2.000.000 Françaises suivaient un traitement hormonal substitutif. Elles représentaient alors environ 20% de l'ensemble des femmes ménopausées ou plutôt près de deux femmes sur 5 entre 50 et 65 ans car le nombre de femmes traitées après 65 ans restait limité.

- Depuis 2002 : une baisse régulière

A la suite des recommandations des autorités de santé du 03 décembre 2003 encadrant et restreignant son emploi, les ventes du THM ont régulièrement baissé. La baisse des ventes a été particulièrement importante en 2004 (moins 35%), l'année qui a suivi les nouvelles recommandations de l'Afssaps puis la baisse a été régulière chaque année et cette diminution s'est encore poursuivie en 2012 pour atteindre -74% en 10 ans.

La baisse des THM n'a pas été uniforme mais a surtout affecté les associations orales estroprogestatives et les timbres. Il y a eu un certain déplacement des prescriptions vers les gels qui sont utilisés par presque la moitié des femmes traitées.

Il est assez délicat d'évaluer avec précision le nombre de femmes sous THM. La baisse des ventes de THM résulte en effet de 3 phénomènes qui s'additionnent : la baisse du nombre de femmes traitées, la durée plus courte des traitements mais aussi la diminution des doses employées.

En effet, en particulier avec le gel qui est la forme galénique la plus employée et avec la réduction des posologies employées, un flacon ou un tube de gel à l'estradiol dure souvent plus d'un mois voire deux mois ou même plus longtemps.

De même, les femmes employant un patch l'utilisent souvent 3 semaines sur 4 et pas en non stop, un conditionnement durant alors plus d'un mois.

En effectuant des ajustements tenant compte de ces modes d'utilisation, nous estimons le nombre de femmes sous THM en France à environ 650.000 dont les 2/3 utilisent l'estradiol par voie cutanée, essentiellement en gel. Le dernier tiers emploie un traitement par voie orale dont environ 100.000 suivent un THM par préparation estroprogestative combinée.

Ménopause et THM : la première consultation

La première consultation requiert du temps et de l'attention de la part du praticien. Elle associe interrogatoire, examen général, examen gynécologique et mammaire, la prescription d'examens complémentaires et un entretien.

Elle recherche des contre-indications au THM ou des situations particulières nécessitant des précautions d'emploi et pouvant servir de référence pour la surveillance ultérieure.

Elle a aussi un rôle de dépistage à un âge où la pathologie bénigne et maligne gynécologique et mammaire devient plus fréquente.

- **L'interrogatoire** recherche des antécédents familiaux et personnels : maladies cardiovasculaires, dyslipidémies, diabète, pathologie mammaire et gynécologique. Il relève les traitements hormonaux déjà suivis (contraception orale, progestatifs) et leur tolérance ainsi que les traitements en cours (anxiolytiques, antidépresseurs, hypnotiques, veinotoniques, antihypertenseurs). Il précise le mode de vie (activité physique, tabagisme, sexualité) et apprécie l'environnement conjugal, familial, socioprofessionnel. Enfin, il recense et évalue les symptômes et les plaintes : bouffées de chaleur (nombre de bouffées par jour et par nuit, associées ou non à des sueurs), troubles de l'humeur, sécheresse vaginale et/ou cutanée, troubles de la continence urinaire.

- **L'examen clinique général** apprécie, en particulier, le poids avec l'importance et la répartition (le plus souvent abdominale) d'une fréquente surcharge pondérale, la taille (une diminution de 2 centimètres voire plus est fréquente dès la cinquantaine), la tension artérielle, l'état veineux.

- **L'examen gynécologique et mammaire** apprécie la trophicité vaginale, la taille de l'utérus, l'existence d'un éventuel prolapsus ou d'une mastose. Il permet de pratiquer des frottis de dépistage (col et endocol).

- **Les examens complémentaires** : bilan glucidolipidique (glycémie à jeun, triglycérides, cholestérol total) et mammographie sont systématiques. Dans certains cas, le bilan peut comporter une exploration endométriale (échographie pelvienne voire hystéroscopie). En cas de ménométrorragies, des dosages hormonaux (estradiol et FSH) mais ils sont très fluctuants en périménopause, une évaluation du capital osseux par ostéodensitométrie.

- **L'entretien** de fin de consultation permet au praticien de faire part de ses conclusions et éventuelles propositions thérapeutiques à la patiente, en tenant compte de ses desiderata et de sa personnalité. Le praticien doit prendre son temps pour répondre aux questions, aux angoisses, aux préjugés et apaiser les craintes fréquentes concernant l'hormonothérapie substitutive. Il donnera des conseils d'hygiène de vie et alimentaires.

THM : CONTRE-INDICATIONS ET PRECAUTIONS D'EMPLOI

CONTRE-INDICATIONS ABSOLUES

- Cancers hormonodépendants du sein et de l'endomètre
- Accidents thromboemboliques veineux ou thrombotiques artériels en évolution
- Antécédents personnels thromboemboliques veineux documentés (contre-indication absolue pour la voie orale et relative pour les voies cutanées)
- Atteinte hépatique sévère

CONTRE-INDICATIONS RELATIVES

- Cardiopathies emboligènes
- Antécédents personnels thromboemboliques veineux documentés (contre-indication absolue pour la voie orale et relative pour les voies cutanées)

>>>

>>>

PRECAUTIONS D'EMPLOI

Dans les situations suivantes, la décision de traiter est prise cas par cas en fonction de la pathologie préexistante et de son évolution sous traitement quand il a été instauré, risques et bénéfices du traitement devant être évalués et surveillés de près :

- Pathologie gynécologique et mammaire :
  - fibromes
  - endométriose clinique
  - mastopathies bénignes
  - antécédents familiaux de cancer du sein
- Pathologie vasculaire et métabolique :
  - accidents ischémiques cérébraux liés à l'athérosclérose
  - hémorragies cérébrales
  - occlusion veineuse rétinienne
  - obésité (IMC supérieur à 30)
  - alitement et intervention chirurgicale
  - diabète compliqué (en particulier par une microangiopathie)
  - hypertriglycéridémie (voie trans- ou per-cutanée possible ; en cas de voie orale : vérifier l'absence d'augmentation notable sous traitement)
- Autres pathologies :
  - lupus érythémateux disséminé
  - tumeur hypophysaire à prolactine
  - porphyrie
  - otospongiose

LA REVUE DU Médicament

Fiche de transparence Acétate de chlormadinone
Fiche de transparence Acétate de noménestrol
Fiche de transparence Estradiol

Comment faire le diagnostic de ménopause et quand instaurer le THM ?

Afin de recueillir le maximum de bénéfice du THS, il est souhaitable de traiter dès le début de la ménopause. Pour cela, il faut poser le diagnostic de ménopause, un diagnostic pas toujours aisé car la ménopause est habituellement précédée d'une période d'anarchie hormonale et menstruelle, la périménopause, qui peut durer de quelques mois à quelques années et dont les limites sont floues. Diagnostic de ménopause et choix du moment le plus opportun pour débuter le THS représentent probablement les décisions les plus délicates que le praticien aura à prendre dans la gestion du THS.

- **Il ne faut pas instaurer le THS trop tôt :** sinon, on risque de voir s'additionner des sécrétions estrogéniques résiduelles aux prescriptions et d'induire des symptômes congestifs d'hyperestrogénie pouvant conduire à un abandon précoce du traitement.

Les dosages hormonaux ne sont pas indispensables pour faire le diagnostic de ménopause. Pire, ils peuvent parfois égarer le praticien et faire poser un diagnostic de ménopause trop tôt car ils sont très fluctuants en périménopause et peuvent varier d'un jour à l'autre. Ils peuvent cependant avoir de l'intérêt dans quelques cas particuliers (femmes hystérectomisées, passage de la pilule au THS). Dans ces cas, deux dosages hormonaux plasmatiques suffisent : estradiol (très fluctuant en périménopause et effondré en ménopause) et FSH (toujours élevée en périménopause et en ménopause).

En pratique, deux cas de figures peuvent se présenter :

- une femme de plus de 45 ans, en aménorrhée spontanée depuis au moins une année et qui présente habituellement des bouffées de chaleur : le diagnostic de ménopause peut être posé d'emblée et on peut instaurer le THS ;
- une femme régulièrement suivie arrive en périménopause et présente une spanioménorrhée. Pour poser le diagnostic de ménopause, on pratique un test au progestatif. Après trois tests au progestatif négatifs (absence de règles pendant trois mois malgré la prise régulière du progestatif), on peut considérer que la ménopause est confirmée et instaurer un THS.

- **Le test au progestatif** consiste à administrer un progestatif pregnane ou norpregnane 10, 15 ou 20 jours par mois. La survenue de saignements de privation après la séquence progestative témoigne d'une sécrétion estrogénique endogène persistante : le test est dit «positif». En l'absence de saignement, le test est dit «négatif».

- **Gestion de la périménopause.** En périménopause, on prescrit habituellement un progestatif seul 10 jours par cycle, du 16e au 25e jour du cycle. Lorsqu'il existe des bouffées de chaleur (elles commencent dans la plupart des cas dès la périménopause), elles peuvent alors être souvent jugulées par des prescriptions progestatives plus longues : 15 jours (du 11e au 25e jour du cycle) ou 20 jours par cycle (du 6e au 25e jour du cycle).

- **Schéma «freinage-substitution» :** certains auteurs ont proposé de traiter la périménopause au moyen d'un progestatif antigonadotrope comme l'acétate de noménestrol ou l'acétate de chlormadinone pour freiner les sécrétions hormonales anarchiques. On prescrit alors le progestatif 3 semaines sur 4, en lui adjoignant une séquence estrogénique à posologie modérée les 10 derniers jours. L'allongement de la séquence estrogénique à 15 jours, voire à toute la durée de la séquence progestative, peut permettre un passage progressif du traitement de la ménopause à celui de la ménopause confirmée.

LA REVUE DU Médicament

THM : Recommandations actuelles en pratique

Le 3 décembre 2003, à la suite de l'étude américaine WHI et de l'étude britannique MWS, l'Agence Européenne du Médicament basée à Londres et l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) ont émis de nouvelles recommandations encadrant et restreignant l'emploi des traitements hormonaux substitutifs (THS) de la ménopause (Tableau I).

Tableau I

EMPLOI DU THM : RECOMMANDATIONS ACTUELLES EN PRATIQUE

1	Le THM ne doit pas être prescrit ou renouvelé de façon systématique
2	Le THM n'est pas recommandé chez les femmes qui n'ont pas de symptômes
3	Le THM peut être prescrit en cas de troubles climatériques gênants, en particulier les bouffées de chaleur, retentissant sur la qualité de vie
4	La patiente traitée doit être informée et volontaire
5	Le THM doit être prescrit ou renouvelé à la dose minimale efficace
6	La durée du traitement doit être la plus courte possible
7	Il faut réévaluer régulièrement, au moins chaque année, l'intérêt de la poursuite du traitement
8	Le THM peut être prescrit en prévention de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées entre 50 et 60 ans, sans fracture et présentant des troubles climatériques

Aspects pratiques des nouvelles recommandations

- Le THM peut-il être préconisé de façon systématique ?

Non, le THM ne doit pas être prescrit ou renouvelé de façon systématique et il n'est pas recommandé chez les femmes qui n'ont pas de symptômes. Le temps où le THM était largement préconisé à quasiment toutes les femmes est révolu. Le THM est un traitement et il faut donc une indication thérapeutique pour l'instaurer ou le poursuivre. A chaque renouvellement de prescription, le praticien doit s'interroger sur la pertinence de la poursuite du THM et si ses modalités, en particulier l'emploi de la dose minimale efficace, sont conformes aux recommandations actuelles.

- A quelles femmes proposer et prescrire un THM ?

Le THM est un traitement de la qualité de vie et n'est jamais obligatoire. Il peut être prescrit en cas de troubles climatériques gênants, en particulier de bouffées de chaleur, s'accompagnant volontiers de sueurs nocturnes et d'insomnie, et retentissant sur la qualité de vie. Cette recommandation donne une place prépondérante et incontournable aux troubles climatériques dans les indications thérapeutiques : pas de THS sans troubles climatériques. Par ailleurs, elle introduit la notion de «gêne» qui est subjective et personnelle. C'est à la patiente d'apprécier sa gêne et

de savoir si celle-ci justifie l'instauration d'un THM. En cas de troubles climatériques gênants, en particulier vasomoteurs, le THM est le seul traitement permettant de les supprimer rapidement (habituellement dès le premier mois) et totalement chez la grande majorité des femmes. Aucun autre traitement ne peut prétendre à une efficacité semblable.

- Comment informer les patientes ?

La patiente traitée doit être informée et volontaire. Il s'agit là d'une obligation inscrite dans le code de déontologie : «Nous devons à nos patientes une information loyale, claire et appropriée sur les soins que nous proposons» (article 35) et «Le consentement de la personne examinée ou soignée doit être recherchée dans tous les cas» (article 36). L'information de la patiente est la condition préalable de son consentement : il ne peut y avoir consentement éclairé sans information. Certains préconisent de ne pas prescrire le THM dès la première consultation afin de laisser un temps de réflexion après l'information. Une femme peut être gênée par des troubles climatériques mais informée refuser un THM. Dans tous les cas, ne jamais prescrire un THM à une patiente réticente.

- Y a-t-il une durée limite au THM ?

Il n'y a pas de durée limite, «couperet», fixée arbitrairement et qui s'appliquerait à toutes les femmes quels que soit l'âge de leur ménopause, leurs symptômes, leurs facteurs de risque et aussi leurs desiderata. Un THM peut donc être poursuivi sans limitation de durée, tant que persistent des troubles climatériques gênants et altérant la qualité de vie, chez une femme informée et volontaire. Or, les bouffées de chaleur, qui s'accompagnent souvent de sueurs nocturnes et d'insomnie, touchent 75% des femmes, persistent plus de 5 années dans la moitié des cas et même plus de 10 ans chez une femme sur 4.

- Comment réévaluer le THM et comment savoir si une femme a toujours besoin de son traitement ?

On peut, chaque année, suspendre le traitement pendant un ou deux mois, sans autre inconvénient que la réapparition éventuelle des bouffées de chaleur. Si les symptômes redeviennent gênants, on pourra reprendre le traitement si on le juge opportun et avec l'agrément de la patiente. Aucune décision concernant l'emploi du THM n'est définitive. On peut aussi réduire progressivement les doses et/ou la durée d'administration du traitement au cours du mois afin d'obtenir une réduction progressive évitant ainsi un sevrage brutal.

- Doit-on diminuer les doses d'hormones prescrites ?

Il y a un consensus des autorités de santé et de toutes les sociétés savantes sur l'emploi de la dose minimale efficace.

Aujourd'hui, dans la grande majorité des cas et dans l'intérêt de nos patientes, on peut utilement réduire les doses d'estrogènes habituellement prescrites et considérées comme «standard» (2mg/j d'estradiol par voie orale, 1,5 mg/j en gel et 0,050 mg/j en patch).

Lors de l'instauration d'un THM, les experts de l'International Menopause Society conseillent l'emploi des doses d'estradiol suivantes : pour la voie orale : 0,50 à 1 mg/j, pour les timbres : 0,025 à 0,0375 mg/j et pour les gels : 0,50 mg/j.

La North American Menopause Sociéty (NAMS) préconise aussi l'emploi de doses inférieures aux doses dites standard, à savoir une posologie quotidienne de 0,3 mg d'estrogènes conjugués, 0,25-0,50 mg d'estradiol par voie orale ou encore 0,025 mg d'estradiol en patchs.

D'après la NAMS et ce point de vue concorde avec notre pratique, les mini doses sont aussi efficaces que les doses dites standard sur les troubles vasomoteurs et la sécheresse vaginale et peuvent préserver la densité minérale osseuse. Les faibles doses peuvent être mieux tolérées et avoir un meilleur rapport bénéfices-risques que les doses standard même si elles n'ont pas fait l'objet d'études sur de longues durées.

En pratique, une posologie quotidienne d'estradiol de 1 mg par voie orale, 0,75 mg en gel ou 0,025 mg en patch supprime les bouffées de chaleur de 4 femmes sur 5, tout en préservant leur capital osseux.

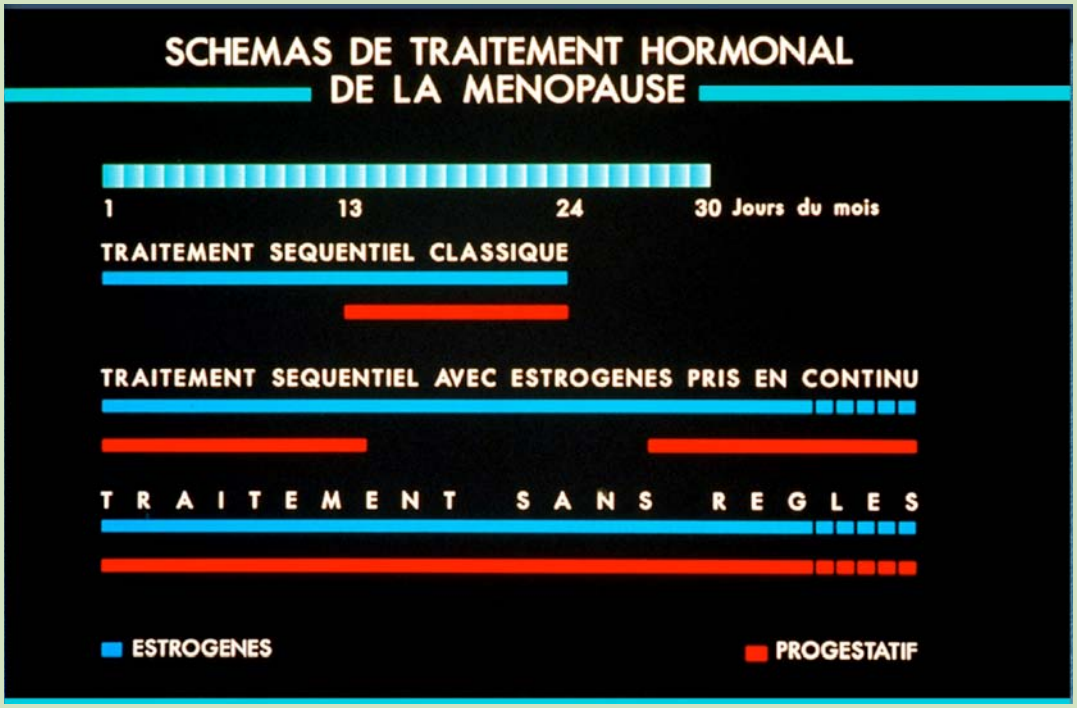
LA REVUE DU Médicament

- Que conseiller aux femmes qui envisagent un THM ou qui sont déjà sous THM et qui sont inquiètes ?

On peut donc leur conseiller de revoir leur médecin traitant ou le praticien qui leur a prescrit le THM. Elles pourront lui faire part de leurs doutes et évaluer avec lui la pertinence de la poursuite du traitement hormonal et de ses modalités, en particulier l'emploi de la dose minimale efficace.

Leur inquiétude est compréhensible et perceptible lors des consultations. S'il y a eu un certain engouement pour le THM, il ne faudrait pas passer de l'engouement à l'anathème. Avec des précautions d'emploi et une certaine vigilance, le THM conserve une place de choix irremplaçable dans la prise en charge des troubles de la ménopause.

Protocoles thérapeutiques


SCHEMAS DE TRAITEMENT HORMONAL
DE LA MENOPAUSE
1
13
24
30 Jours du mois
TRAITEMENT SEQUENTIEL CLASSIQUE
TRAITEMENT SEQUENTIEL AVEC ESTROGENES PRIS EN CONTINU
T R A I T E M E N T S A N S R E G L E S
ESTROGENES
PROGESTATIF

Le THS consiste à associer un estrogène et de la progestérone ou un progestatif suivant un protocole dont il existe plusieurs schémas.

- Protocoles avec «règles»

Les protocoles séquentiels sont les plus employés. Par souci de simplicité, on débute le traitement le 1er du mois en prescrivant, en général, un estrogène du 1er au 24 du mois et un progestatif du 13 au 24 du mois, suivis d'une fenêtre thérapeutique de 6-7 jours pendant laquelle surviennent les «règles», saignements de privation comme sous pilule.

Même avec ces protocoles séquentiels, les «règles» peuvent manquer chez certaines femmes, surtout si l'on emploie de faibles doses d'estrogènes et la progestérone naturelle.

Les Anglo-saxons préconisent aussi les protocoles séquentiels mais avec un estrogène en continu et le progestatif 15 jours par mois ou 2 semaines sur 4. Ce protocole est intéressant chez les femmes présentant

des migraines à la chute des estrogènes ou pour celles signalant une reprise des troubles vasomoteurs pendant la fenêtre du traitement.

- Protocoles sans «règles»

Ils sont les plus souvent demandés, surtout lorsque l'on s'éloigne de la ménopause. Ils associent habituellement un estrogène et la progestérone ou un progestatif tous les jours, sans interruption : c'est le protocole combiné-continu. Ce type de traitement peut entraîner des spotting, d'autant plus fréquents que l'on est proche de la ménopause. On peut aussi associer estrogène et la progestérone ou un progestatif du 1er au 25 de chaque mois avec une fenêtre thérapeutique en fin de mois : c'est le protocole combiné discontinu.

Il est plus aisé d'obtenir une aménorrhée avec la progestérone naturelle qu'avec un progestatif.

- Choix de l'estrogène

En France, on utilise le plus souvent l'estrogène physiologique, le 17 bêta estradiol. En l'absence de risque vasculaire, le meilleur choix (patch, gel, comprimé) sera celui qui recueillera l'adhésion de la patiente et permettra la meilleure observance. Les traitements par patchs présentent l'avantage de maintenir un taux d'estradiol stable pendant la durée du traitement et d'employer des posologies estrogéniques quotidiennes beaucoup moins élevées que les autres voies d'administration pour le même effet thérapeutique. En cas d'antécédent thromboembolique, seule la voie cutanée est possible.

- Choix de la posologie estrogénique

On instaurera le THM à posologie estrogénique quotidienne modérée (soit 25 mcg pour les patchs, 0,75 mg pour les gels et 1 mg pour la voie orale). Si cette posologie apparaît suffisante pour restaurer la qualité de vie, en particulier faire disparaître les bouffées de chaleur, on peut maintenir le traitement à posologie modérée et même le diminuer afin d'obtenir la posologie minimale efficace permettant de supprimer les troubles vasomoteurs. Si les symptômes climatériques persistent, on pourra toujours augmenter la posologie estrogénique mais, en pratique, cela ne sera pas fréquent.

Les posologies estrogéniques modérées (la moitié des posologies qui étaient habituellement préconisées auparavant) sont le plus souvent très efficaces sur les troubles vasomoteurs, même bruyants. D'autre part, la première prescription d'un THM est faite pour 3 mois et il convient de prévenir la patiente de l'opportunité fréquente d'adapter le traitement en fonction de son efficacité et de sa tolérance.

LA REVUE DU Médicament

- Comment ajuster la posologie estrogénique ?

On se base essentiellement sur la clinique pour ajuster la posologie estrogénique.

Signes de sur-dosage estrogénique	Signes de sous-dosage estrogénique
Mastodynie	Bouffées de chaleur
Sensation de «gonflement»	Sécheresse vaginale
Œdèmes	Asthénie
Anxiété, nervosité, irritabilité	Tendance dépressive

- Choix et posologie du progestatif

On fait habituellement appel de préférence à la progestérone naturelle ou à son isomère (la dydrogestérone). Parfois, on peut faire appel à un de ses dérivés pregnanes ou norpregnanes.

- L'étude française E3N

E3N, ou Etude Epidémiologique auprès de femmes de la MGEN (Mutuelle Générale de l'Education Nationale), est une enquête de cohorte prospective portant sur environ 100.000 femmes volontaires françaises nées entre 1925 et 1950 et suivies depuis 1990 par auto-questionnaires tous les 2 à 3 ans.

Pour comparer le lien entre les différents THM et le risque de cancer du sein, l'équipe E3N a analysé les données de 80.377 femmes ménopausées, parmi lesquelles 2.354 cancers du sein sont survenus. L'analyse a montré que, parmi les utilisatrices de THM estro-progestatif 1, le risque de cancer du sein variait selon le type de progestatif. Ainsi, aucune augmentation significative du risque n'était mise en évidence chez les utilisatrices d'un estrogène combiné à de la progestérone (cette dernière ayant la même structure que la progestérone produite naturellement par l'ovaire), ou à de la dydrogestérone : par rapport aux femmes n'ayant jamais utilisé de THM, les RR étaient égaux à 1,00 et 1,16 pour ces deux THM.

Fiche de transparence Dydrogestérone

En revanche, les autres combinaisons estro-progestatives étaient associées à des augmentations sensibles du risque de cancer du sein (RR de 1,69 en moyenne).

- Les associations estroprogestatives fixes

A côté des traitements à composer et modulables, personnalisables, en choisissant un estrogène et sa posologie, un progestatif et un protocole thérapeutique existent des associations estroprogestatives fixes par voie orale, sortes de «pilules de la ménopause». THM faciles à prescrire pour le praticien et faciles à suivre pour la patiente, ces associations ont l'avantage de la simplicité (une seule prise quotidienne), gage d'une bonne observance. Mais elles ne sont pas modulables en fonction des réactions des patientes.

- Doit-on associer un progestatif au traitement estrogénique chez la femme hystérectomisée ?

Non. Dans le THM, le progestatif sert à protéger l'endomètre et à éviter une hyperplasie. En cas d'hystérectomie, il n'y a donc pas de raison d'ajouter un progestatif à l'estrogénothérapie substitutive chez la femme hystérectomisée. Si l'augmentation du risque de cancer de l'endomètre en cas d'estrogénothérapie isolée et la protection assurée par les progestatifs sont bien documentées, il n'en est pas de même

Fiche de transparence Abufène
Fiche de transparence Physiogine
Fiche de transparence Véralipride (agréal®)

pour le sein. Au contraire, les résultats concordants des études les plus récentes et les mieux conduites montrent que le risque mammaire est plus élevé avec l'association estrogène + progestatif qu'avec les estrogènes seuls.

- Existe-t-il des traitements non hormonaux symptomatiques des bouffées de chaleur ?

L'efficacité des traitements non hormonaux symptomatiques des bouffées de chaleur est inconstante, très variable et imprévisible d'une femme à l'autre. On peut toujours les essayer sans risque (on évitera les phytoestrogènes en cas d'antécédent de cancer du sein), habituellement sans effets secondaires, sans limitation de durée mais surtout sans garantir un résultat comme on pourrait le faire avec un THM, si le seul objectif est le soulagement des bouffées de chaleur, en particulier chez une femme réticente vis-à-vis des traitements hormonaux. Aucun n'est pris en charge par l'Assurance Maladie.

Avec cette AMM ne subsiste aujourd'hui que la bêta-alanine (Abufène®) depuis le retrait européen du véralipride (Agréal®). La bêta-alanine est un acide aminé agissant sur les phénomènes de vasodilatation périphérique. Il existe aussi un produit homéopathique des laboratoires Boiron récemment mis sur le marché (Acthéane®) et qui a fait l'objet d'une étude. Les phytoestrogènes sont des substances d'origine végétale qui ont une très faible action estrogénique car leur structure ressemble à celle des estrogènes. Les phytoestrogènes ont le statut de compléments alimentaires et sont mis sur le marché sans avoir à se soumettre à la très rigoureuse AMM des médicaments.

- Que prescrire en cas de sécheresse vaginale ?

Les femmes qui se plaignent de sécheresse vaginale pouvant gêner leurs relations sexuelles peuvent être améliorées par des traitements hormonaux locaux en crèmes et ovules à base d'estriol ou de promestriène. On associera judicieusement, le soir au coucher, de la crème à appliquer au niveau vestibulaire à des ovules pour la cavité vaginale. Un traitement d'attaque d'une quinzaine de jours pourra être relayé par un traitement d'entretien au long cours, 2 ou 3 soirs par semaine.

Efficaces quand ils sont bien suivis, ces traitements locaux requièrent une certaine persévérance et sont souvent jugés un peu contraignants par nos patientes. Ils peuvent être employés seuls ou en complément d'un THM.

Après la ménopause, une diminution de la libido constitue une plainte récurrente tandis que la lubrification vaginale lors des rapports sexuels est habituellement moins abondante et plus lente à se manifester. L'usage d'un lubrifiant lors des rapports peut souvent constituer un précieux appoint.

THM : PRODUITS DISPONIBLES EN FRANCE

(Source : Vidal 2013 - Liste classée par Alain Tamborini)

ESTROGENES

ESTRADIOL PAR VOIE PERCUTANEE : GELS

Délidose	1 sachet = 0,5 mg - 1 mg
Estréva	1 dose = 0,5 mg
Oestrodose	1 dose = 0,75 mg
Oestrogel	1 mesure = 1,5 mg

ESTRADIOL PAR VOIE PERCUTANEE : DISPOSITIFS TRANS-DERMIQUES

2 patchs par semaine (microgrammes/24H)						
Dermestril	25		50		100	
Estraderm TTS	25					
Oesclim	25	37,5	50	75		
Thaïs	25		50		100	
Vivelledot	25	37,5	50	75	100	
1 patch par semaine (microgrammes/24H)						
Dermestril Septem	25		50		75	
Estrapatch			40	60		
Femsept			50		75	100
Thaïs Sept	25		50		75	

ESTRADIOL PAR VOIE ORALE

Estréva	1,5 mg
Estrofem	1 mg - 2 mg
Oromone	1 mg - 2 mg
Provames	1 mg - 2 mg

ASSOCIATIONS ESTROPROGESTATIVES

ASSOCIATIONS ESTROPROGESTATIVES SEQUENTIELLES (AVEC «REGLES»)

Comprimés dosés à 1 mg d'estradiol

Climaston 1/10	estradiol 1 mg + dydrogestérone
Novofemme	estradiol 1 mg + acétate de noréthistérone

Comprimés dosés à 1,5 mg d'estradiol

Naémis	estradiol 1,5 mg + acétate de nomégestrol

Comprimés dosés à 2 mg d'estradiol

Climaston 2/10	estradiol 2 mg + dydrogestérone
Climène	valérate d'estradiol 2 mg + acétate de cyprotérone
Divina	valérate d'estradiol 2 mg + acétate de médroxyprogestérone
Triséquens	estradiol 2 mg + acétate de noréthistérone

Patchs hebdomadaires

Femseptcombi	estradiol 50 microgrammes/24H + lévonorgestrel

ASSOCIATIONS ESTROPROGESTATIVES SEQUENTIELLES (SANS «REGLES»)

Comprimés dosés à 1 mg d'estradiol

Activelle	estradiol 1 mg + acétate de noréthistérone
Angeliq	estradiol 1 mg + drospirénone
Climaston 1/5	estradiol 1 mg + dydrogestérone
Duova 1/2,5	valérate d'estradiol 1 mg + acétate de médroxyprogestérone
Duova 1/5	valérate d'estradiol 1 mg + acétate de médroxyprogestérone

Comprimés dosés à 2 mg d'estradiol

Duova 2/5	valérate d'estradiol 2 mg + acétate de médroxyprogestérone
Kliogest	estradiol 2 mg + acétate de noréthistérone

Patchs hebdomadaires

Femseptevo	estradiol 50 microgrammes/24H + lévonorgestrel

Fiche de transparence Acétate de cyprotérone
Fiche de transparence Acétate de médroxyprogestérone
Fiche de transparence Acétate de nomégestrol
Fiche de transparence Activelle
Fiche de transparence Angeliq
Fiche de transparence Climaston
Fiche de transparence Climène
Fiche de transparence Duova
Fiche de transparence Dydrogestérone
Fiche de transparence Estradiol
Fiche de transparence Femsept
Fiche de transparence Femseptcombi
Fiche de transparence Femseptevo
Fiche de transparence Kliogest
Fiche de transparence Novofemme
Fiche de transparence Valérate d'estradiol

AUTRE TRAITEMENT HORMONAL A ACTION ESTROPROGESTATIVE (SANS "REGLES")	
Livial	tibolone 1 comprimé = 2,5 mg

PROGESTERONE - PROGESTATIFS

PROGESTÉRONE NATURELLE MICRONISÉE	
Estima	100 – 200 mg
Menaelle	100 mg
Utrogestan	100 – 200 mg
(il existe des génériques)	

ISOMÈRE DE LA PROGESTÉRONE	
Duphaston	10 mg

PREGNANES ET NORPREGNANES	
Colprone	médrogestone 5 mg
Lutéran	acétate de chlormadinone 2 – 5 – 10 mg
(il existe des génériques)	
Lutényl	acétate de nomégestrol 3,75 - 5 mg
Surgestone	promégestone 0,125 – 0,250 – 0,500 mg

ACÉTATE DE CYPROTÉRONE	
Androcur	50 mg
(il existe des génériques)	

ESTROGENES A ACTION LOCALE

Colposeptine	promestriène	comprimés vaginaux
Colpotrophine	promestriène	crème vaginale, capsules vaginales
Florgynal	estriol	gélules vaginales
Gydrelle	estriol	crème vaginale
Physiogine	estriol	crème vaginale, ovules, comprimés
Trophicrème	estriol	crème vaginale
Trophigil	estriol	gélules vaginales

Fiche de transparence Acétate de chlormadinone
Fiche de transparence Acétate de cyprotérone
Fiche de transparence Acétate de nomégestrol
Fiche de transparence Androcur
Fiche de transparence Colposeptine
Fiche de transparence Colpotrophine
Fiche de transparence Colprone
Fiche de transparence Duphaston
Fiche de transparence Estima
Fiche de transparence Florgynal
Fiche de transparence Gydrelle
Fiche de transparence Livial
Fiche de transparence Lutéran
Fiche de transparence Médrogestone
Fiche de transparence Menaelle
Fiche de transparence Physiogine
Fiche de transparence Promestriène
Fiche de transparence Surgestone
Fiche de transparence Trophicrème
Fiche de transparence Trophigil
Fiche de transparence Utrogestan

LA REVUE DU Médicament

MODE D'EMPLOI DE L'ESTROGENE

Dans le THM, on emploie l'estrogène féminin physiologique le plus actif : l'estradiol. Il existe une trentaine de produits disponibles contenant de l'estradiol.

Les formes d'administration des estrogènes sont diverses : gels, patches ou timbres, comprimés, crèmes.

1 – LES GELS

Les gels se présentent sous forme d'un tube ou d'un flacon avec une pompe doseuse ou bien d'un tube, ressemblant à un gros tube de dentifrice, avec une réglette applicatrice graduée. On en applique habituellement de une à trois pressions par jour ou de ½ à une réglette par jour suivant les produits.

Le gel s'applique après la toilette le matin ou le soir suivant la chronologie des troubles les plus gênants comme pour les comprimés, sur une peau sèche et propre, au niveau des bras, des cuisses ou des épaules, jamais sur les seins. Les surfaces d'application doivent être larges : au moins deux fois la surface d'une main. Il est inutile de masser mais il est conseillé de laisser sécher deux minutes avant de remettre un vêtement.

2 - LES PATCHES (OU TIMBRES)

Ce sont des dispositifs autocollants, imprégnés d'estradiol. L'estrogène est soit contenu dans un réservoir, soit pour la plupart des timbres plus récents, inclus dans la couche adhésive elle-même, ce qui donne plus de souplesse et de finesse au dispositif. Il existe de nombreux patches, disponibles en cinq posologies (de 25 à 100 microgrammes d'estradiol par jour) se traduisant par des tailles différentes : plus le timbre est dosé, plus il est grand. Les timbres les plus employés sont ronds ou rectangulaires et ne dépassent pas trois à quatre centimètres dans leur plus grande dimension.

Après application du patch, l'estrogène pénètre dans la peau, diffuse dans la circulation sanguine du derme puis dans la circulation générale. Le patch permet une diffusion régulière de l'estradiol pendant toute son application, tout en employant des doses beaucoup moins importantes que la voie orale. Le patch est changé une ou deux fois par semaine, suivant les produits. Il est recommandé de ne pas le réappliquer au même endroit.

Après avoir retiré son feuillet de protection, on applique le patch sur la fesse, le tronc ou le haut de la cuisse ou du bras, sur une zone propre, plane, sèche et sans frottements de vêtements. La peau ne doit pas être irritée ou traitée par des produits gras ou huileux. Comme les gels, les patches ne doivent jamais être appliqués sur les seins. Si un patch se décolle, il faut essayer de le recoller sur une surface sèche. Si ce n'est pas possible, mieux vaut utiliser un dispositif neuf puis le retirer à la date initiale. On peut se baigner ou prendre des douches avec un patch, sans précaution particulière.

3 - LES COMPRIMES

Les comprimés sont à prendre quotidiennement par voie orale. Ils sont dosés à 1, 1,5 ou 2 milligrammes d'estradiol.

L'horaire de prise dépend de la chronologie des symptômes les plus gênants (habituellement les bouffées de chaleur). Si celles-ci prédominent la nuit, comme les sueurs, on prendra le traitement de préférence le soir au coucher. Lorsque l'on veut réduire la dose d'un THM en comprimé, mieux vaut prendre ½ comprimé par jour qu'un comprimé entier tous les deux jours afin d'obtenir une imprégnation hormonale plus homogène et pas en «montagnes russes».

Les boîtes des estrogènes oraux contiennent 20 à 28 comprimés, c'est-à-dire pas toujours assez pour un cycle complet de traitement : il faudra alors entamer une autre boîte. Dans d'autres cas, par exemple pour les THM prescrits sur 24 jours, il restera des comprimés à la fin du cycle de traitement.

Fiche de transparence
Aérodiol

4 - LES CREMES ET OVULES

Ces produits sont surtout destinés à un usage local vaginal. On peut associer crème + ovules : la crème pour l'orifice vaginal et l'ovule à appliquer au fond du vagin, les mêmes soirs au coucher. Le traitement local peut être employé seul mais peut aussi être utilement et judicieusement associés à un THM en cas de sécheresse.

P-S : La voie nasale (Aérodiol) avait été mise sur le marché en 2000 et se présentait sous la forme d'un flacon avec embout nasal et pompe doseuse. Elle a été retirée du marché.*

LA REVUE DU Médicament

Références

- Anderson GL, Limacher M, Assaf AR et al.
  Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy : the Women's Health Initiative randomized controlled trial.
  JAMA 2004;291:1701-12
- Barnabei VM, Grady D, Stowall DW et al.
  Menopausal symptoms in older women and effects of treatment with hormone therapy.
  Obstet Gynecol 2002;100:1209-18
- Canonico M, Fournier A, Carcaillon L, et al.
  Postmenopausal hormone therapy and risk of idiopathic venous thromboembolism: results from the E3N cohort study.
  Arterioscler Thromb Vasc Biol 2010;30:340-5
- Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer.
  Breast cancer and hormone replacement therapy : collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52.705 women with breast cancer and 108.411 women without breast cancer.
  Lancet 1997;350:1047-59
- Elia D, Tamborini A, Leocmach Y et al.
  Efficacy and tolerability of a low-dose of Oesclim (25mcg daily) in the management of symptomatic menopausal women: a French open-label study.
  Curr Med Res Opin 2000;16(2):94-106
- Ettinger B.
  Rationale for use of lower estrogen doses for postmenopausal hormone therapy.
  Maturitas 2007;57:81-4
- Fournier A, Berrino F, Clavel-Chapelon F.
  Unequal risks for breast cancer associated with different hormone replacement therapies: results from the E3N cohort study.
  Breast Cancer Res Treat 2008;107:103-11
- Grodstein F, Manson JE, Stampfer MJ, et al.
  Postmenopausal hormone therapy and stroke: role of time since menopause and age at initiation of hormone therapy.
  Arch Intern Med 2008;168:861-6
- KEEPS (Kronos Early Estrogen Prevention Study)
  keepstudy.org
- Lacroix AZ, Chlebowski RT, Manson JE, et al.
  Health outcomes afyter stopping conjugated equine estrogens among postmenopausal women with prior hysterectomy: a randomized controlled tria.
  JAMA 2011;305(13):1305-14
- Mc Kinlay SM, Brambilla DJ, Postner JG
  The normal menopause transition
  Maturitas 1992;14:103-15
- Million Women Study Collaborators.
  Breast cancer and hormone replacement therapy in the Million Women Study.
  Lancet 2003;362:419-27
- North American Menopause Society.
  Estrogen and progestogen use in peri- and postmenopausal women: March 2007 position of The North American Menopause Society
  Menopause 2007; 2:1-17
- Notelovitz M, Lenihan JP, McDermott M et al.
  Initial 17 bêta estradiol dose for treating vasomotor symptoms.
  Obstet Gynecol 2000;5:726-31
- Olié V, Canonico M, Scarabin PY.
  Risk of veinus thrombosis with oral versus transdermal estrogen therapy among postmenopausal women.
  Curr Opin Hematol 2010;17 :457-63

- Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, et al.
  Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause.
  Jama 2007;297:1465-77
- Salpeter SR, Walsh JM, Greyber E et al.
  Brief report : coronary heart disease events associated with hormone therapy in younger and older women. A meta-analysis.
  J Gen Intern Med 2006 (4): 363-6
- Schierbeck LL, Rejnmark L, Tofteng CL et al.
  Effect of hormonal replacement therapy on cardiovascular events in recently postmenopausal women : randomised trial.
  BMJ 2012 Oct 9;345:e6409
- Shapiro S, Farmer R, Mueck O et al.
  Does hormone replacement therapy cause breast cancer ? An application of causal principles to three studies. Part 2: The Womens's Health Initiative : estrogen plus progestogen
  J Fam Plann Reprod Health Care 2011;37:165-72
- Shapiro S, Farmer R, Mueck O et al.
  Does hormone replacement therapy cause breast cancer ? An application of causal principles to three studies. Part 3: The Womens's Health Initiative : unopposed estrogen
  J Fam Plann Reprod Health Care 2011;37:225-30
- Sturdee D, Pines A on behalf of the International Menopause Society Writing Group
  Updated IMS recommandations on postmenopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health
  Climacteric 2011;14:302-20
- Tamborini A.
  Ménopause et THM : quoi de neuf ? Consensus international sur le traitement hormonal de la ménopause (Novembre 2012)
  Réalités en Gynécologie-Obstétrique 2013 ; 168 : 5-14
- Tamborini A, Ruiz JC.
  Place actuelle du traitement hormonal substitutif dans la prévention de l'ostéoporose postménopausique : le point de vue du gynécologue.
- Revue de Médecine Interne, numéro spécial Ostéoporose 2004;25(suppl.5):s580-7
- The North American Menopause Society
  The 2012 Hormone Therapy Position Statement of The North American Menopause Society
  Menopause 2012;19:257-71
- Torgerson DJ, Bell-Syer SE.
  Hormone replacement therapy and prevention of non vertebral fractures. A meta-analysis of randomized trials.
  JAMA 2001;285(22):2891-7
- Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators.
  Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. Principal results for the Women's Health Initiative. Randomized control trial
  JAMA 2002;228:3:321-33

Sites à consulter

- Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) : ansm.sante.fr
- Association Française pour l'Etude de la Ménopause (AFEM) : menopauseafem.com
- International Menopause Society (IMS) : imsociety.org
- North American Menopause Society (NAMS) : menopause.org

LA REVUE DU Médicament

PRISE EN CHARGE DE LA FEMME **MÉNOPAUSÉE**

AVIS DU MÉDECIN GÉNÉRALISTE

Dr Gérard PONSON

La prise en charge de la femme ménopausée est un acte normal pour le médecin généraliste.

Cette prise en charge est conditionnée par l'évolution des recommandations qui sont très bien exposées par notre expert depuis l'année 2003.

Si nous avons connu la prescription systématique d'un THS chez toute femme ménopausée (conservation de la féminité), les choses ont bien changé. Des études ayant soulevé une certaine augmentation des cas de cancer du sein, les recommandations ont évolué.

Le Tableau 1 de l'article de l'expert nous résume parfaitement les conditions de prescription :

Tableau 1

EMPLOI DU THM : RECOMMANDATIONS ACTUELLES EN PRATIQUE	
1	Le THM ne doit pas être prescrit ou renouvelé de façon systématique
2	Le THM n'est pas recommandé chez les femmes qui n'ont pas de symptômes
3	Le THM peut être prescrit en cas de troubles climatériques gênants, en particulier les bouffées de chaleur, retentissant sur la qualité de vie
4	La patiente traitée doit être informée et volontaire
5	Le THM doit être prescrit ou renouvelé à la dose minimale efficace
6	La durée du traitement doit être la plus courte possible
7	Il faut réévaluer régulièrement, au moins chaque année, l'intérêt de la poursuite du traitement
8	Le THM peut être prescrit en prévention de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées entre 50 et 60 ans, sans fracture et présentant des troubles climatériques

Il faut retenir que le THM conserve une place de choix irremplaçable dans la prise en charge des troubles de la ménopause.

Une fois les contre-indications absolues et relatives éliminées ainsi que les précautions d'emploi, un THM peut être instauré chez la femme présentant des troubles climatériques lui apportant une «gêne» en utilisant les doses minimales efficaces. Ce traitement sera toujours instauré avec l'agrément de la patiente.

Protocole avec règles ou sans règles ainsi que le choix de la galénique dépendront de la patiente après l'avoir informée sur ces points.

L'utilisation de la voie cutanée permet les posologies d'œstrogène efficaces les moins élevées et la possibilité de prescription en cas d'antécédents thromboemboliques.

La pertinence de la poursuite du THM doit être réévaluée au moins annuellement et tenir compte des recommandations en cours.

Cliquez ici
pour déposer
votre commentaire

LA REVUE DU Médicament

LE COÛT DU TRAITEMENT DE LA MÉNOPAUSE

Dr Guy Recorbet

Fiche de transparence Estraderm

Fiche de transparence Trisequens

Le coût de la ménopause, étymologiquement du grec «pausis» signifiant «arrêt des règles», est difficile à déterminer.

Il ne s'agit pas d'une maladie mais d'un phénomène naturel, même si les traitements hormonaux substitutifs sont souvent remboursés par l'assurance maladie, paradoxe, paradoxe quand tu nous tiens !

Notre recherche montre le peu d'intérêt des institutions à évaluer son coût, dernières références il y a un peu moins d'une dizaine d'années (HAS – ANSM – INSERM) seule l'AFEM (Association Française pour l'Etude de la Ménopause) a suivi son évolution.

Les derniers travaux de l'Afssaps de juillet 2006[1] sont orientés sur la ménopause dans son contexte de risque des traitements THM que l'on appelle THS pour les femmes ayant une ménopause précoce, c'est-à-dire avant 40 ans.

En France, si 11.500.000 femmes sont ménopausées, 650.000 seulement sont traitées soit environ 6%.

Historique : une augmentation régulière jusqu'en 2002

Le nombre de femmes sous THM a été multiplié par 6 en 20 ans jusqu'en 2002, date à laquelle 2.000.000 d'entre elles étaient traitées soit 20% des femmes ménopausées.

Deux femmes sur cinq entre 50 et 65 ans, car après cet âge peu d'entre elles continuaient le traitement.

Le premier THM en gel (OESTROGEL®) (3€51) date de 1974, le premier THM combiné estroprogestatif (TRISEQUENS®) (7€75) de 1982 et le premier timbre (ESTRADERM®) (NC) de 1987.

Depuis 2002 : une baisse régulière

Deux grandes études publiées en juillet 2002, la Women's Health Initiative (WHI) [3][4][5], puis en août 2003 la Million Women Study (MWS) [10][12], ont remis en question le rapport bénéfices-risques favorable du THM. Les nouvelles recommandations (2003) de l'Emea (agence européenne du médicament) et de l'Afssaps ont alors très largement contribué à la chute des prescriptions de THM. L'année qui a suivi ces recommandations a vu une chute de 35% des THM puis la baisse a été régulière depuis 2004 à nos jours.

Si l'on estime la boîte de traitement à 7€ en moyenne selon nos recherches :

En 2002	23.200.000 boîtes soient	162.400.000€
En 2003	19.800.000 boîtes soient	138.600.000€
En 2004	12.800.000 boîtes soient	89.600.000€
En 2005	10.100.000 boîtes soient	70.700.000€
En 2006	9.200.000 boîtes soient	64.400.000€
En 2007	8.800.000 boîtes soient	61.600.000€
En 2008	7.600.000 boîtes soient	60.800.000€
En 2009	7.100.000 boîtes soient	53.200.000€
En 2010	6.700.000 boîtes soient	49.900.000€
En 2011	6.300.000 boîtes soient	44.100.000€

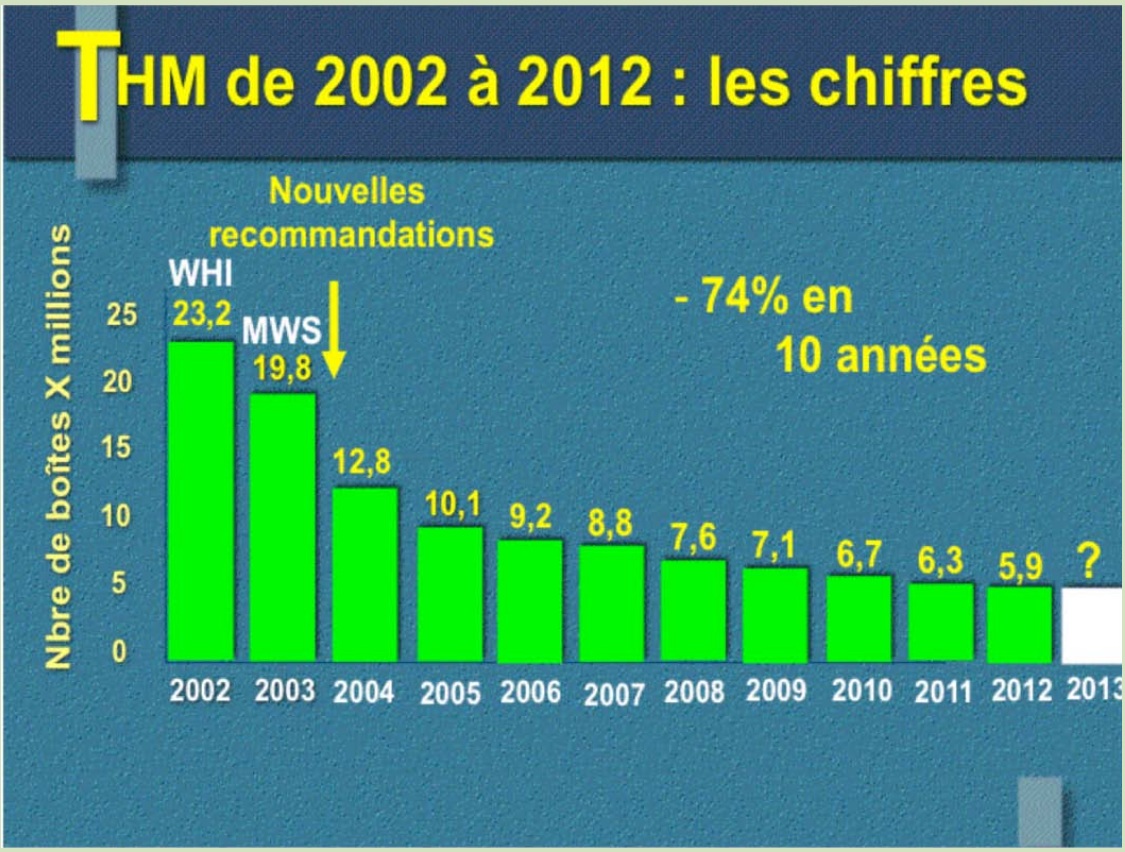
Soit une diminution de près de 74% en 9 années.

Si l'on ramène ce nombre de boîtes aux différents modes d'utilisation, on peut estimer le nombre de femmes sous THM en France à environ 650.000, dont les 2/3 utilisent l'estradiol par voie cutanée, essentiellement en gel. Le dernier tiers emploie un traitement par voie orale, dont environ 100.000 suivent un THM par préparation estroprogestative combinée.

PARTICIPER AU TEST DE LECTURE POUR COMPATIBILITÉ AVEC LE PC
CLIQUER ICI

LA REVUE DU Médicament

Evolution des ventes de THM en France selon l'AFEM



Evolution des prescriptions

Conformément aux recommandations de l'Afssaps et de toutes les sociétés savantes, il y a eu un important transfert de prescriptions vers les posologies estrogéniques modérées. Ainsi, si l'on considère la gamme qui représente la moitié des ventes des préparations estroprogestatives combinées, les produits dosés à 1 mg concernent plus de 4 utilisatrices sur 5.

De même, si l'on considère le patch le plus prescrit, les posologies 25 et 37,5 sont aussi utilisées par plus de 4 femmes sur 5 (Source AFEM).

Depuis l'étude française E3N [6] s'est effectué un transfert de prescriptions des progestatifs de synthèse vers la progestérone naturelle micronisée ou son isomère, la dydrogestérone, voire vers des produits de phytothérapie qui échappent à toute évaluation du coût.

Fiche de transparence
Dydrogestérone

Evaluation du nombre de femmes traitées aujourd'hui

Alors qu'il est aisé d'évaluer le nombre de femmes sous pilule (environ 5.000.000), car elles utilisent une plaquette par mois, il est plus difficile d'évaluer avec précision le nombre de femmes sous THM.

La baisse des ventes de THM résulte de 3 phénomènes qui s'additionnent : la baisse du nombre de femmes traitées, la durée plus courte des traitements, mais aussi la diminution des doses employées.

En effet, en particulier avec le gel qui est la forme galénique la plus employée et avec la réduction des posologies employées, un flacon ou un tube de gel à l'œstradiol dure souvent plus d'un mois, voire deux mois ou même plus longtemps.

De même, les femmes employant un patch l'utilisent souvent 3 semaines sur 4 et pas en non-stop, un conditionnement durant alors plus d'un mois.

Les chiffres que nous vous proposons sont dans ce contexte bien évidemment sujet à discussion mais quoiqu'il en soit, le coût du traitement de la ménopause a chuté de près de 74% en une dizaine d'année.

Qu'en est-il des conséquences positives (diminution des pathologies induites) ou négatives (augmentation des pathologies en l'absence de traitement) ?

Le tableau suivant amorce un semblant de réponse en évaluant dans les grandes études le risque relatif (RR) rapporté aux différentes pathologies (il y a 10 ans).

Un RR<1 témoigne d'un effet bénéfique tandis que RR=1 marque un traitement sans efficacité. Un RR>1 signale un effet délétère.

La valeur du risque relatif est le coefficient par lequel il faut multiplier le risque sans traitement pour obtenir celui sous traitement. Par exemple, un risque relatif de 0,7 signifie que le risque sous traitement est 0,7 fois celui sans traitement. Avec un risque relatif de 0,5, le risque est divisé par 2. Quand RR=3, le risque est multiplié par 3.

Plusieurs méta-analyses [7] ainsi que des essais randomisés dont les premiers furent en 1998 les études HERS [9], WHI [3] [4] [8] et en 2003 WHI et MWS [10].

Effets du THS : principales études randomisées

	HERS	WHI EP	WHI E	MWS
Cancer du sein	1,3	1,26	0,77	2
Fracture	1,1	0,66	0,61	0,62
Accident coronarien	0,99	1,29	0,91	
Accident TEV	2,8	2,13	1,34	2,1
AVC	1,2	1,41	1,39	1,45
Maladie Alzheimer		2,05	1,49	
Cancer du colon		0,63	1,08	
Incontinence Urinaire		1,87	2,15	

Ainsi, si le traitement permet de diminuer d'un tiers le risque de fracture, il peut multiplier par deux le risque d'accident thromboembolique veineux ou d'incontinence urinaire.

LA REVUE DU Médicament

Conclusion

Le traitement de la ménopause s'il a un coût certain, a vu celui-ci diminuer de près de 74% en 10 ans.

Il sera important dans les années à venir d'évaluer les conséquences économiques à long terme en rapprochant ces données du coût des fractures qui pourraient augmenter mais aussi de celui des cancers du sein ou de l'endomètre et des accidents veineux thromboemboliques qui pourraient diminuer.

En France, le THM est désormais réservé à la prise en charge des troubles du climatère retentissant sur la qualité de vie [11], ainsi qu'à la prévention de l'ostéoporose post-ménopausique chez des femmes de 50 à 60 ans ayant des troubles du climatère et non fracturées. Il n'a plus de place en prévention cardiovasculaire.

Le sur-risque d'accident vasculaire cérébral et d'accident thromboembolique veineux est bien démontré. Les estrogènes seuls augmentent le risque de cancer endométrial et la progestérone micronisée n'a pas d'effet bénéfique sur ce risque.

En ce qui concerne le risque de cancer du sein, celui-ci n'est démontré qu'en cas d'association estrogènes + progestatif, et l'usage de progestérone micronisée ou de dydrogestérone annule ce risque dans les études françaises.

Le THM doit être prescrit après information sur le rapport bénéfices/risques, en respectant les contre-indications, à la dose minimale efficace et en évitant le plus possible la voie orale pour les estrogènes.

L'association dydrogestérone/estradiol par voie cutanée semble être celle ayant la balance bénéfices/risques la plus favorable. Sa durée de prescription doit être la plus courte possible, mais peut être poursuivie tant que les troubles climatériques persistent. Chaque renouvellement doit faire l'objet d'une réévaluation précise.

LA REVUE DU Médicament

Références

1. Afssaps - ANSM Recommandations Traitement Hormonal de la Ménopause Juin 2006

2. CanoniCo M et al. Hormone therapy and venous thromboembolism among post menopausal women : impact of the route of estrogen administration and progestogens : the ESTHER study. Circulation, 2007 ; 115 : 840-845.

3. CauleyJa et al. Effects of estrogenprogestin on risk of fracture and bone mineral density. The Women's Health Initiative randomized trial. JAMA, 2003 ; 290 : 1 729-1 738.

4. Chlebowskirt et al. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy post menopausal women. The Women's Health Initiative Randomized Trial. JAMA, 2003 ; 289 : 3 243-3 253.

5. EspeLand M et al. Conjugated equin estrogens and global cognitive function in post-menopausal women : Women's Health Initiative Memory Study. JAMA, 2004 ; 291 : 2 959-2 968.

6. Fournier a et al. THS et risque de cancer du sein. Résultats de la cohorte E3N. Reprod Hum Horm, 2005 ; 18 : 186-193.

7. Gerson dJ et al. Hormone replacement therapy and prevention of non vertebral fractures. A meta-analysis of randomized trials. JAMA, 2001 ; 285 : 2 891-2 897.

8. Hays J et al. Effects of estrogen plus progestinon health-related quality of life. N Engl J Med, 2003 ; 348 : 1 839-1 854.

9. HLatky Ma et al. Quality-of-life and depressive symptoms in post menopausal women after receiving hormone therapy : results from the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) trial. JAMA, 2002 ; 287 :591-597.

10. Million Women Study Collaborators Breast Cancer and hormone replacement therapy in the Million Women Study. Lancet, 2003 ; 362 : 419-427.

11. RozenbauM H. Traitement hormonal substitutif et qualité de vie. ReprodHumanHorm, 2004 ; 17 : 205-212.

12. Shapiro s et al. The Million Women Study : potential biases do not allow uncritical acceptance of the data. Climateric, 2004 ; 7 : 3-7.

LA REVUE DU Médicament

Dr Alain Sebaoun

SONDAGES MÉDECINS PHARMACIENS

Sondage médecins

Fiche de transparence Abufène

A la question de savoir si les médecins assurent le suivi de leurs patientes, c'est 50-50 pour le suivi systématique, 25% l'assurent occasionnellement alors que 45% envoyent leurs patients chez le gynécologue.

La prescription du THM n'est plus systématique pour 90% des médecins, les études sont passées par là mais ils sont toujours 77% à le prescrire occasionnellement et 85% en fonction de la symptomatologie.

41% sont sensibles à la demande de la patiente. Il apparaît donc que pour la grande majorité des médecins, le systématique a disparu mais le THM n'est absolument pas banni. La raison a repris le dessus. La demande de la patiente perturbe encore dans notre pays la décision médicale et dans ce domaine cela semble naturel.

Plus de 90% des médecins réévaluent le traitement chaque année.

L'association œstrogène transdermique + progestérone naturelle a la côte chez plus de 80%, l'association orale étant le choix de 20% d'entre nous alors que l'association œstrogène-progestatif de synthèse ne convient qu'à 17% des confrères.

Pour 70% des médecins, le THM est un traitement préventif de l'ostéoporose en général, pour les autres c'est plus dans certaines localisations. 15% estiment qu'il n'est pas efficace dans l'ostéoporose.

En cas de bouffées de chaleur, l'abufène ne recueille que 38% des suffrages exprimés, l'anxiolytique est rejeté par 96% des médecins, le traitement hormonal n'est pas du tout systématique (85%).

En termes d'épidémiologie, 29% des confrères estiment la ménopause comme représentant moins de 10% de la clientèle et 68% l'estiment entre 10 et 30%.

Les médecins semblent dans leur ensemble proche des recommandations de notre expert mais des efforts sont encore nécessaires pour une prise en charge plus proche du résultat des grands essais.

LA REVUE DU Médicament

Sondage pharmaciens

Le traitement de la ménopause est pris par près de 20% de la clientèle des pharmaciens.

Le traitement transdermique représente 30% contre 70% pour le traitement oral.

Le conseil reste bien sûr le centre du métier de pharmacien et 100% conseillent leurs patientes essentiellement en parlant de la ménopause en général (90%) mais aussi des traitements (75%). Le remis de documents n'a pas leur préférence (moins de 50%).

Ils sont partagés à 50-50 sur les phyto œstrogènes mais ils conseillent majoritairement de voir leur gynécologue.

La délivrance d'abufène concerne 60% d'entre eux.

Les plaintes sont très fréquentes pour 70% des pharmaciens contre 30% qui les estiment peu fréquentes.

Par contre, ils sont 90% à estimer que les prescriptions ont chuté et ce d'environ 60%, ce qui est considérable.

Ils sont 50% à estimer devoir encore parfaire leur formation sur ce sujet.

CHARGER LA RÉPONSE DU TEST DE LECTURE

LA REVUE DU Médicament

www.revue-medicament.com | Tél. : 01 55 77 12 09 | Email : contact@revue-medicament.com